

PATENT  
0283-0177P

IN THE PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: Rikako KONO et al. Conf.: Unknown  
Appl. No.: 10/665,528 Group: Unknown  
Filed: September 22, 2003 Examiner: UNKNOWN  
For: LARGE CONDUCTANCE CALCIUM-ACTIVATED K CHANNEL OPENER

L E T T E R

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

January 20, 2004

Sir:

Under the provisions of 35 U.S.C. § 119 and 37 C.F.R. § 1.55(a), the applicant(s) hereby claim(s) the right of priority based on the following application(s):

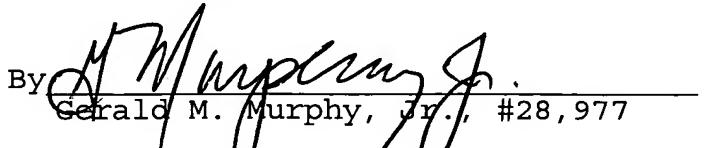
<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Filed</u>
JAPAN	2003-070298	March 14, 2003
JAPAN	2003-278699	July 24, 2003

A certified copy of the above-noted application(s) is(are) attached hereto.

If necessary, the Commissioner is hereby authorized in this, concurrent, and future replies, to charge payment or credit any overpayment to Deposit Account No. 02-2448 for any additional fee required under 37 C.F.R. §§ 1.16 or 1.17; particularly, extension of time fees.

Respectfully submitted,

BIRCH, STEWART, KOLASCH & BIRCH, LLP

By   
Gerald M. Murphy, Jr., #28,977

P.O. Box 747  
Falls Church, VA 22040-0747  
(703) 205-8000

GMM/CAM/gh  
0283-0177P

Attachment(s)

(Rev. 09/30/03)

PATENT  
0283-0177P

IN THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE

O I P E  
JAN 20 2004  
& TRADEMARK OFFICE JC34

Applicant: Rikako KONO et al. Conf.: Unknown  
Appl. No.: 10/665,528 Group: Unknown  
Filed: September 22, 2003 Examiner: UNKNOWN  
For: LARGE CONDUCTANCE CALCIUM-ACTIVATED K  
CHANNEL OPENER

L E T T E R

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

January 20, 2004

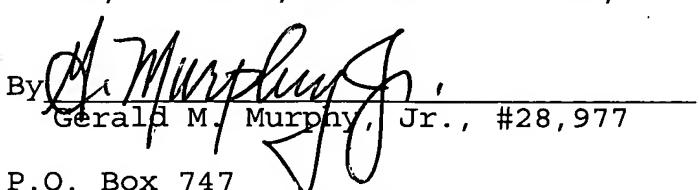
Sir:

Attached herewith is a verified English translation of U.S. Provisional Application Number 60/411,749 that should be made of record in the above-identified application.

If necessary, the Commissioner is hereby authorized in this, concurrent, and future replies, to charge payment or credit any overpayment to Deposit Account No. 02-2448 for any additional fee required under 37 C.F.R. §§ 1.16 or 1.17; particularly, extension of time fees.

Respectfully submitted,

BIRCH, STEWART, KOLASCH & BIRCH, LLP

By   
Gerald M. Murphy, Jr., #28,977

P.O. Box 747  
Falls Church, VA 22040-0747  
(703) 205-8000

GMM/CAM/gh  
0283-0177P

Attachment(s)

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

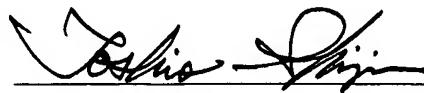
DECLARATION OF ACCURACY OF TRANSLATION

The undersigned translator, Toshio Shimizu of TSUKUNI & ASSOCIATES having an office at 1-22-12, Toranomon, Minato-ku, Tokyo, Japan states that:

- (1) I am fully conversant both with the Japanese and English languages.
- (2) I have carefully compared the attached English-language translation of U.S. Provisional Application Number 60/411,749, filed September 19, 2002 with the original Japanese-language patent specification.
- (3) The translation is, to the best of my knowledge, and belief, an accurate translation from the original into the English language.

Date:

January 14, 2004



Toshio Shimizu

## SPECIFICATION

Large conductance calcium-activated K channel opener

【0001】

### 【FIELD OF THE INVENTION】

This invention relates to an excellent large conductance calcium-activated K channel opener, which is useful for treatment of disorders or diseases such as pollakiuria, urinary incontinence, cerebral infarction, subarachnoid hemorrhage, and the like.

【0002】

### 【BACKGROUND ART】

Ion channels such as potassium channels are present in all mammalian cells, and have relation with the regulation of physiological process and normal cell homeostasis. Potassium channels generally control the resting membrane potential of cells and the outward current of potassium ion make plasma membrane repolarized after depolarization of cells.

Potassium channels have many subtypes. Maxi-K channel is one of the important subtypes from physiological point of view, and is defined as large conductance calcium-activated K channel (BK channel). Maxi-K channels are present in nervous tissue and smooth muscle. Intracellular calcium concentration and membrane potential control large conductance calcium-activated K channel. For example, large conductance calcium-activated K channels open to enable the outward efflux of potassium ion based on the increase of intracellular calcium concentration and membrane depolarization (change of potential), and inhibit the activity to membrane depolarization and the increase of intracellular calcium concentration involved. Increase in the intracellular calcium concentration mediates many processes such as release of neurotransmitters, contraction of smooth muscles, cell growth and death, and the like. Accordingly, by a drug having the activity of opening maxi-K channels, as a result of reducing excitability of a neuron, inhibiting the release of transmitter in ending of a neuron, and inhibiting the contraction of smooth muscle, It is expected to have potential for the treatment of diseases such as cerebral infarction, subarachnoid hemorrhage, pollakiuria, urinary incontinence, and the like.

【0003】

There have been various reports on a large conductance calcium-activated potassium channel opener, for example, pyrrole derivatives (for example, see patent document No. 1), a furan derivative (for example, see patent document No. 2), and a nitrogen-containing 5-membered derivative in which the nitrogen atom is substituted by a phenyl group or a benzyl group (for example, see patent document No. 3), etc.

Also, cyclooxygenase-2 inhibitors such as celecoxib, rofecoxib, etc. have been used as a medicine for inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, but there is no report of these compounds for use as a large conductance calcium-activated K channel opener (for example, see patent documents No. 3 and No. 4).

【0004】

【PATENT DOCUMENT No. 1】

International Publication WO96/40634 pamphlet

【PATENT DOCUMENT No. 2】

Japanese Provisional Patent Publication No. 2000-351773

【PATENT DOCUMENT No. 3】

International Publication WO98/04135 pamphlet

【PATENT DOCUMENT No. 4】

Japanese PCT provisional publication No. 9-506350

【PATENT DOCUMENT No. 5】

Japanese PCT provisional publication No. 9-500372

【0005】

【PROBLEMS TO BE RESOLVED BY THE INVENTION】

An object of the present invention is to provide a compound which has an excellent large conductance calcium-activated K channel opener, and is useful for treatment of disorders or diseases such as pollakiuria, urinary incontinence, cerebral infarction, subarachnoid hemorrhage, and the like.

【0006】

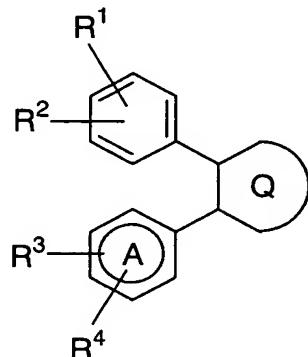
【MEANS OF SOLVING THE PROBLEMS】

The present inventors have studied intensively to solve the problems, and as a result, they have found that a certain kind of compounds which have been known as a cyclooxygenase-2 inhibitor have an excellent large conductance calcium-activated K channel opening activity, whereby they have accomplished the present invention.

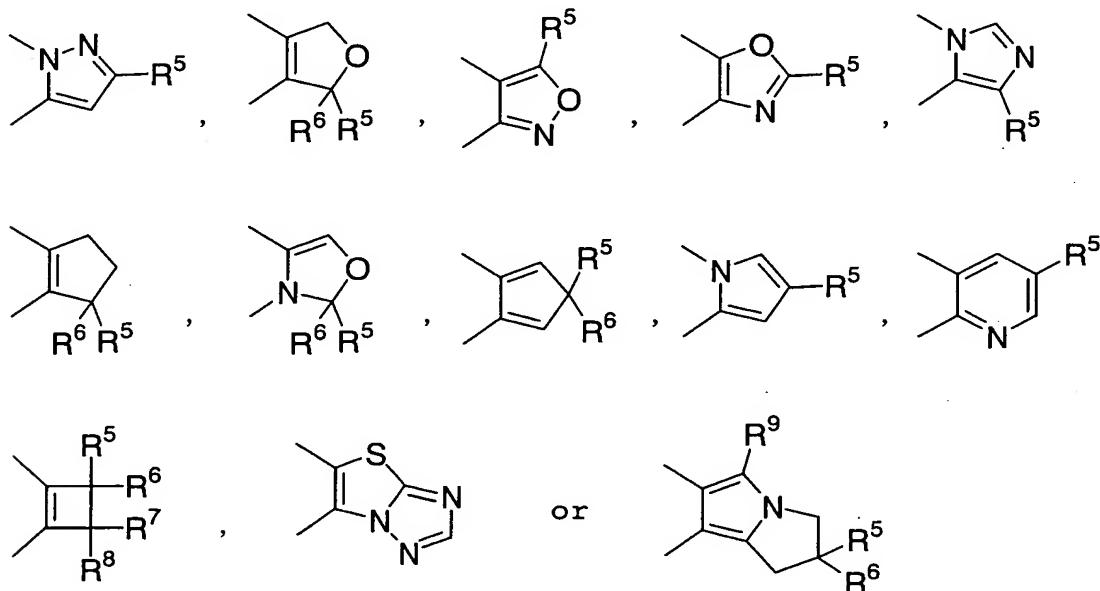
【0007】

That is, the present invention is as mentioned below:

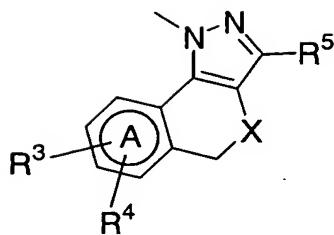
1. A large conductance calcium-activated K channel opener comprising a compound of the formula (I):



[wherein R<sup>1</sup> is a halogen, aminosulfonyl, an alkylsulfonyl or an alkanoylamino-sulfonyl; R<sup>2</sup> is hydrogen or a halogen; R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> may be the same or different from each other and each is hydrogen, a halogen, an alkyl or an alkoxy; Ring A is benzene, pyridine or a cycloalkane, and Ring Q is



(where R<sup>5</sup> is a halogen, an alkyl or a haloalkyl; R<sup>6</sup> is hydrogen or an alkyl; or R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> may be combined to each other to form oxo; R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are hydrogen or may be combined to each other to form oxo; and R<sup>9</sup> is a carboxyalkyl.) or Ring Q and Ring A may be combined to each other to form a fused ring of the formula:



(where X is sulfur atom or oxygen atom, and R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> have the same meanings as defined above.)]

or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

**【0008】**

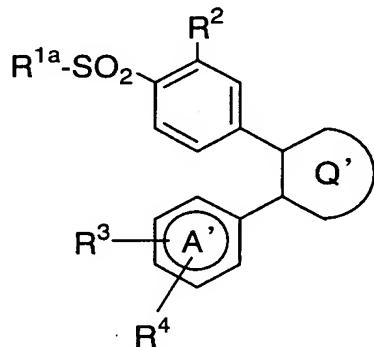
2. The large conductance calcium-activated K channel opener as mentioned in the above 1, wherein the opener contains a compound selected from the group consisting of

- (1) celecoxib,
- (2) rofecoxib,
- (3) parecoxib,
- (4) vardecoxib,
- (5) tildacoxib,
- (6) 4-(4-chloro-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)imidazol-1-yl)benzenesulfonamide,
- (7) 2-(3,5-difluorophenyl)-3-((4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one,
- (8) 1-fluoro-4-(2-(4-methylsulfonylphenyl)-1-cyclopenten-1-yl)benzene,
- (9) 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide,
- (10) 4-(2-methyl-4-phenyloxazol-5-yl)benzenesulfonamide,
- (11) 4-(2-oxo-3-phenyl-2,3-dihydroxazol-4-yl)benzenesulfonamide,
- (12) 1-(3,3-dimethyl-5-(4-methylsulfonylphenyl)cyclopenta-1,4-diene-1-yl)-4-fluorobenzene,
- (13) 4-(2-(4-methoxyphenyl)-4-methylpyrrol-1-yl)benzenesulfonamide,
- (14) etoricoxib,
- (15) 4,4-dimethyl-2-phenyl-3-(4-methylsulfonylphenyl)cyclobutanone,
- (16) 5-(4-methylsulfonylphenyl)-6-phenyl[1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole,
- (17) 4-(6-fluoro-7-methoxy-3-trifluoromethylisothiocromo[4,3-c]pyrazol-1(5H)-yl)benzenesulfonamide, and
- (18) licofelone

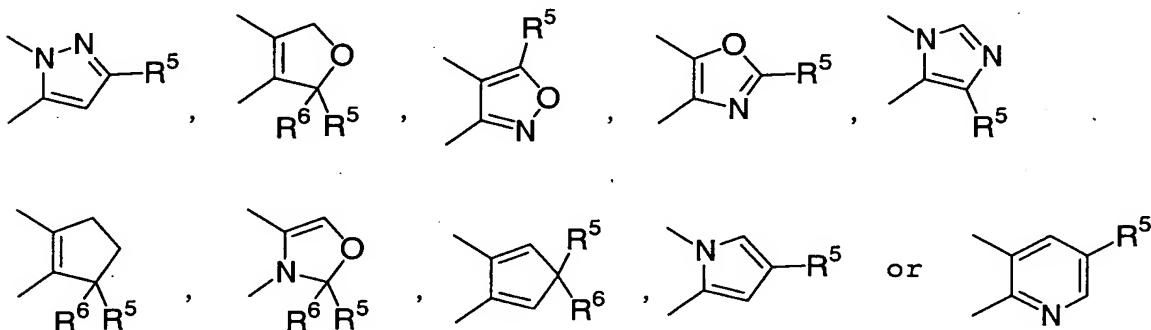
or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

**【0009】**

3. The large conductance calcium-activated K channel opener as mentioned in the above 1, herein the opener contains a compound of the formula (II):



[wherein R<sup>1a</sup> is amino, an alkyl or an alkanoylamino; R<sup>2</sup> is hydrogen or a halogen; R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> may be the same or different from each other and each is hydrogen, a halogen, an alkyl or an alkoxy; Ring A' is benzene or a cycloalkane, and Ring Q' is



(where R<sup>5</sup> is a halogen, an alkyl or a haloalkyl; R<sup>6</sup> is hydrogen or an alkyl; or R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> may be combined to each other to form oxo.)]

or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

4. The large conductance calcium-activated K channel opener as mentioned in the above 1 or 3, wherein the opener contains a compound selected from the group consisting of

- (1) celecoxib,
- (2) rofecoxib,
- (3) parecoxib,
- (4) vardecoxib,
- (5) tilmacoxib,
- (6) 4-(4-chloro-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)imidazol-1-yl)benzenesulfonamide,
- (7) 2-(3,5-difluorophenyl)-3-((4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one,
- (8) 1-fluoro-4-(2-(4-methylsulfonylphenyl)-1-cyclopenten-1-yl)benzene,

- (9) 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide,
- (10) 4-(2-methyl-4-phenyloxazol-5-yl)benzenesulfonamide,
- (11) 4-(2-oxo-3-phenyl-2,3-dihydroxazol-4-yl)benzenesulfonamide,
- (12) 1-(3,3-dimethyl-5-(4-methylsulfonylphenyl)cyclopenta-1,4-diene-1-yl)-4-fluorobenzene,
- (13) 4-(2-(4-methoxyphenyl)-4-methylpyrrol-1-yl)benzenesulfonamide, and
- (14) etoricoxib

or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

5. The large conductance calcium-activated K channel opener as mentioned in the above 1 or 3, wherein the opener contains a compound selected from the group consisting of

- (1) celecoxib and (2) rofecoxib

or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

6. A large conductance calcium-activated K channel opener according to any one of the above-mentioned 1 to 5, wherein the opener is an agent for the prophylaxis or treatment of pollakiuria or urinary incontinence.

#### 【0010】

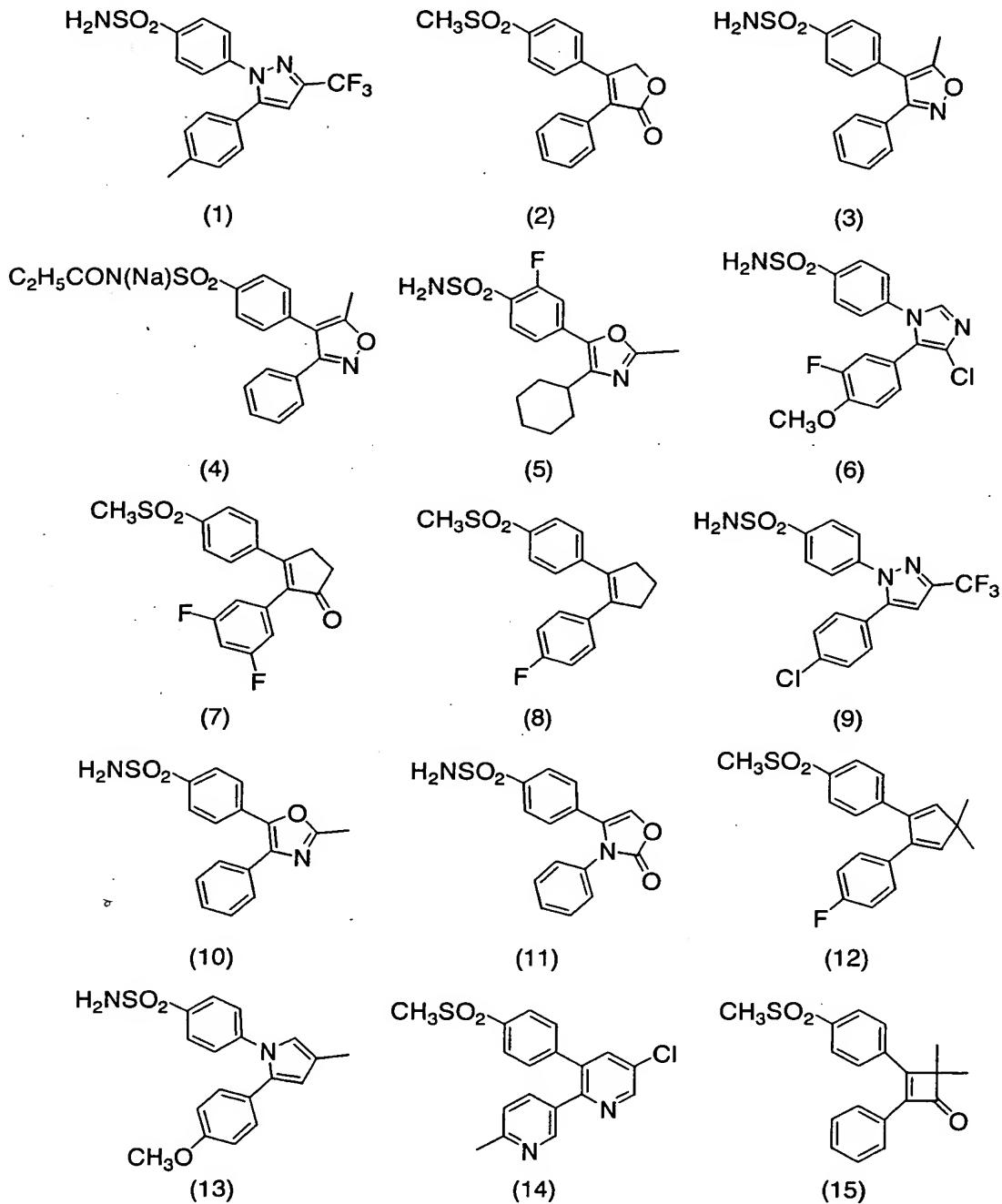
#### 【MODE OF AN EMBODIMENT OF THE INVENTION】

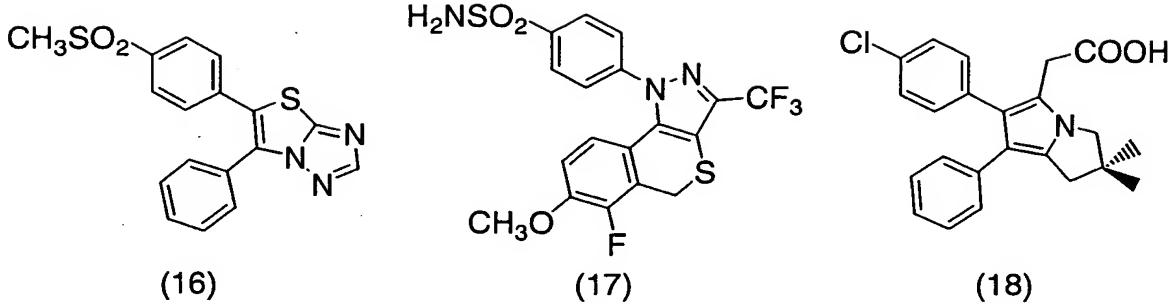
The active ingredient compounds of the present invention have common structural characteristic feature in which they have 4- to 6-membered ring to which two 6-membered rings are substituted at the adjacent portions thereof. According to this structural characteristic feature, these compounds have an excellent large conductance calcium-activated K channel opening activity.

The aforementioned 4- to 6-membered ring may have one to three hetero atom(s) selected from the group consisting of nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom, and have one to three double bond(s). Also, the aforementioned 6-membered ring substituted at the adjacent portions of 4- to 6-membered ring may be aromatic ring such as phenyl or pyridine, or cycloalkyl such as cyclohexyl group. The said 4- to 6-membered ring and the said 6-membered rings substituted at the adjacent portions of 4- to 6-membered ring may have substituent(s), respectively. The said 4- to 6-membered ring may form a condensed ring together with a 6-membered ring substituted at the adjacent portions, and the said 4- to 6-membered ring may form a condensed ring together with another 4- to 6-membered ring.

#### 【0011】

Namely, as the aforementioned active ingredient compounds of the present invention, the compound of formula (I), is exemplified by the following compound.





【0012】

In the compound of formula (I), the active ingredient compound of the present invention is preferably the compound of formula (II), particularly preferably compound 1 to 13 encompassed in the compound of the formula (II).

【0013】

In the following, respective groups represented by the respective symbols in the specification are explained.

The halogen of R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>5</sup> means fluorine, chlorine, bromine and iodine.

The alkylsulfonyl of R<sup>1</sup> is exemplified by an alkylsulfonyl having 1 to 4 carbon atoms, specifically methylsulfonyl, ethylsulfonyl, etc.

The alkanoylamino sulfonyl of R<sup>1</sup> is exemplified by an alkanoylaminosulfonyl having 2 to 4 carbon atoms, specifically acetylaminosulfonyl, propionylaminosulfonyl, etc. Moreover, the alkanoyl amino portion may be substituted by an alkali metal (such as sodium).

The alkyl of R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> and R<sup>1a</sup> is exemplified by an alkyl having 1 to 4 carbon atoms, specifically methyl, ethyl, etc.

The alkoxy of R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> is exemplified by an alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, specifically methoxy, ethoxy, etc.

The cycloalkane of Ring A and Ring A' is exemplified by a cycloalkane having 3 to 7 carbon atoms, specifically cyclopentane, cyclohexane, etc.

The haloalkyl of R<sup>5</sup> is exemplified by a haloalkyl having 1 to 4 carbon atoms, specifically trifluoromethyl, etc.

The carboxyalkyl of R<sup>9</sup> is exemplified by a carboxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, specifically carboxymethyl.

The alkanoyl amino of R<sup>1a</sup> is exemplified by an alkanoyl amino having 2 to 4 carbon atoms, specifically acetyl amino, propionyl amino, etc. Moreover, the alkanoyl amino portion may be substituted by an alkali metal (such as sodium).

Examples of pharmaceutically acceptable salts of the active ingredient

compound may include a salt with an inorganic base such as sodium salt, potassium salt, etc., and a salt with an inorganic acid such as hydrochloride, sulfate, etc.

【0014】

The active ingredient compounds of the present invention are in the public domain, these compounds can be prepared according to the preparation methods disclosed in the following publications.

Compound (1) : International Publication WO95/15318 pamphlet (Japanese PCT Provisional Patent Publication No. 9-506350),

Compound (2) : International Publication WO95/00501 pamphlet (Japanese PCT Provisional Patent Publication No. 9-500372),

Compound (3) : International Publication WO97/38986 pamphlet (Japanese PCT Provisional Patent Publication No. 2000-509029),

Compound (4) : International Publication WO96/25405 pamphlet (Japanese PCT Provisional Patent Publication No. 11-503722),

Compound (5) : International Publication WO96/19463 pamphlet (Japanese Provisional Patent Publication No. 9-52882),

Compound (6) : International Publication WO00/23426 pamphlet (Japanese PCT Provisional Patent Publication No. 2002-527508),

Compound (7) : European Patent 863134 A (Japanese Provisional Patent Publication No. 10-251220),

Compound (8) : International Publication WO95/11883 pamphlet (Japanese PCT Provisional Patent Publication No. 9-504288),

Compound (9) : International Publication WO95/15316 pamphlet (Japanese PCT Provisional Patent Publication No. 9-506350),

Compound (10) : International Publication WO97/29776 pamphlet (Japanese PCT Provisional Patent Publication No. 2000-504723),

Compound (11) : International Publication WO99/14205 pamphlet (Japanese PCT Provisional Patent Publication No. 2001-516750),

Compound (12) : International Publication WO95/30656 pamphlet,

Compound (13) : European Patent 799823 A,

Compound (14) and compound (16) : International Publication WO98/03484 pamphlet (Japanese PCT Provisional Patent Publication No. 11-514008),

Compound (15) : International Publication WO97/36863 pamphlet (Japanese PCT Provisional Patent Publication No. 2000-510444),

Compound (17) International Publication WO96/09304 pamphlet,

Compound (18) : International Publication WO96/41626 pamphlet (Japanese PCT Provisional Patent Publication No. 11-507670),

The active ingredient compound of the present invention may be any compound which has the above-mentioned structural characteristic feature (for example, structurally similar compounds disclosed in the aforementioned publications).

【0015】

The active ingredient compounds of the present invention or pharmaceutically acceptable salts thereof can be administered orally or parenterally with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent and used as common pharmaceutical preparations such as tablets, granules, capsules, powders, injection and inhalants.

As a pharmaceutically acceptable carrier for a preparation of oral administration, there may be mentioned a material commonly used, for example, a binder (such as syrup, Gum Arabic, gelatin, sorbit, tragacanth and polyvinyl pyrrolidone), an excipient (such as lactose, sugar, corn starch, potassium phosphate, sorbit and glycine), a lubricant (such as magnesium stearate, talc, polyethylene glycol and silica), a disintegrator (such as potato starch) and a humectant (such as anhydrous lauryl sodium sulfate).

On the other hand, when the active ingredient compounds of the present invention are administered parenterally, it may be formulated into the form of an injection or a drip infusion by using distilled water for injection, physiological saline, an aqueous glucose solution and the like, or a suppository.

【0016】

A dose of the active ingredient compounds of the present invention or pharmaceutically acceptable salts thereof may vary depending on an administration method, an age, weight or conditions of a patient, or a kind or degree of disease, and is generally about 0.01 to 50 mg/kg per day, more preferably about 0.1 to 30 mg/kg per day.

The active ingredient compounds of the present invention or pharmaceutically acceptable salts thereof have an excellent large conductance calcium-activated K channel opening activity and hyperpolarizes a membrane electric potential of cells, so that it may be used for the prophylactic, relief and/or treatment of, for example, hypertension, asthma, premature birth, irritable bowel syndrome, chronic heart failure, angina, cardiac infarction, cerebral infarction, subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm, cerebral

hypoxia, peripheral blood vessel disorder, anxiety, male-pattern baldness, erectile dysfunction, diabetes, diabetic peripheral nerve disorder, other diabetic complication, sterility, urolithiasis and pain accompanied thereby, pollakiuria, urinary incontinence, nocturnal, and the like. Particularly, the active ingredient compound of the present invention is useful for the prophylactic or treatment of pollakiuria, or urinary incontinence.

【0017】

【EXAMPLE】

In the following, the large conductance calcium-activated K channel opener of the present invention is explained in more detail by referring to Experimental examples, but the present invention is not limited by these.

【0018】

Experimental example 1

[Relaxation effect on potassium-induced contraction of isolated rabbit urinary bladder]

Urinary bladder was isolated from rabbits (weight: 2.0 to 3.5 kg) and immediately immersed in ice-cold Krebs-bicarbonate solution (containing 118mM NaCl, 4.7mM KCl, 2.55mM CaCl<sub>2</sub>, 1.18mM MgSO<sub>4</sub>, 1.18mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 24.88mM NaHCO<sub>3</sub>, and 11.1mM glucose) to remove peripheral binding tissues. The urinary bladder was cut into longitudinal strips (about 5 mm length, 3 to 4 mm width) after mucosal layer was removed.

Preparations were mounted in organ baths containing Krebs solution maintained at 37°C and gassed with 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>. Accordingly, preparations were stretched with an initial tension of 2.0 g, and changes in isometric tension were measured by force-displacement transducer. The preparations were pre-contracted by changing organ-bath solution into high-K<sup>+</sup> (30 mM) Krebs solution.

After stable tension was obtained, compounds were added into organ baths cumulatively with a common ratio of 10 to obtain a dose-reaction curve. The effects of compounds were expressed as a percentage of the maximum relaxation produced by 10<sup>-4</sup> M papaverine with a generated tension immediately before initiation of addition of chemical of 0% relaxation. 50% relaxation concentration (IC<sub>50</sub>) was calculated and IC<sub>50</sub> value (μM) of the compounds of the present invention was shown in the following Table 1.

【Table 1】

Table 1

Compound to be tested	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )
Compound 1	9.24

【0019】

## Experimental example 2

[Effect on the rhythmic bladder contractions induced by SP in urethane anesthetized rats]

For the experiments, Sprague-Dawley female rats (9 to 12 weeks old) weighing between 200 to 300 g were used. After urethane anesthetization (subcutaneously administered with a dose of 1.2 g/kg), cannulae were placed in both right and left femoral veins. One intravenous catheter was used for administration of compounds, and the other was for the substance P (0.33  $\mu g/kg/min$ ) infusion. We also cannulated into ureter to pass urine.

Polyethylene catheters were inserted into carotid artery for continuous monitoring of arterial blood pressure and heart rate. For continuous infusion, transurethral bladder catheter was inserted into the bladder through the urethra and tied in place by a ligature around the urethral orifice. One end of the catheter was attached to a pressure transducer in order to measure intravesical pressure. The other end of the catheter was used for infusion of saline into the bladder. After stabilization of blood pressure and heart rate and after the bladder was emptied, cystometry was performed by filling the bladder slowly with about 0.6 ml of saline. After about 10 minutes, intravenous infusion of substance P (0.33  $\mu g/kg/min$ ) was started for stabilization of the micturition reflex. Compounds were administered after stable rhythmic bladder contraction was obtained over 15 minutes. All compounds were dissolved or suspended in saline containing 0.5% Tween 80 for intravenous administration (0.1 ml/kg). The rhythmic contraction frequency and the intravesical pressure were observed for 35 minutes after administration of the test compound.

As a result, the compounds of the present invention decreased the frequency of bladder rhythmic contraction without changing the amplitude of contraction. Also, we determined a time (minute) during which the frequency of the rhythmic contraction had been completely inhibited by administering 0.25 mg/kg of the compound. A 100% inhibition time (minute) of the selected compounds of the present invention is shown in the following Table 2.

【Table 2】

Table 2

Compound to be tested	Time (min)
Compound 1	11

Also, it was shown that an inhibitory activity of causing the bladder rhythmic contraction had been weakened by pre-administration of iberiotoxin (0.15 mg/kg, intravenous administration) which is a specific inhibitor for a large conductance calcium-activated K channel. Accordingly, it has been shown that the active ingredient of the present invention is effective for a prophylaxis or treatment agent for pollakiuria or urinary incontinence through a large conductance calcium-activated K channel opening activity.

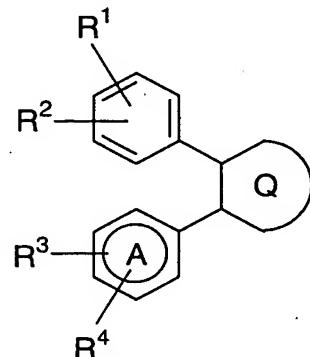
【0020】

【EFFECTS OF THE INVENTION】

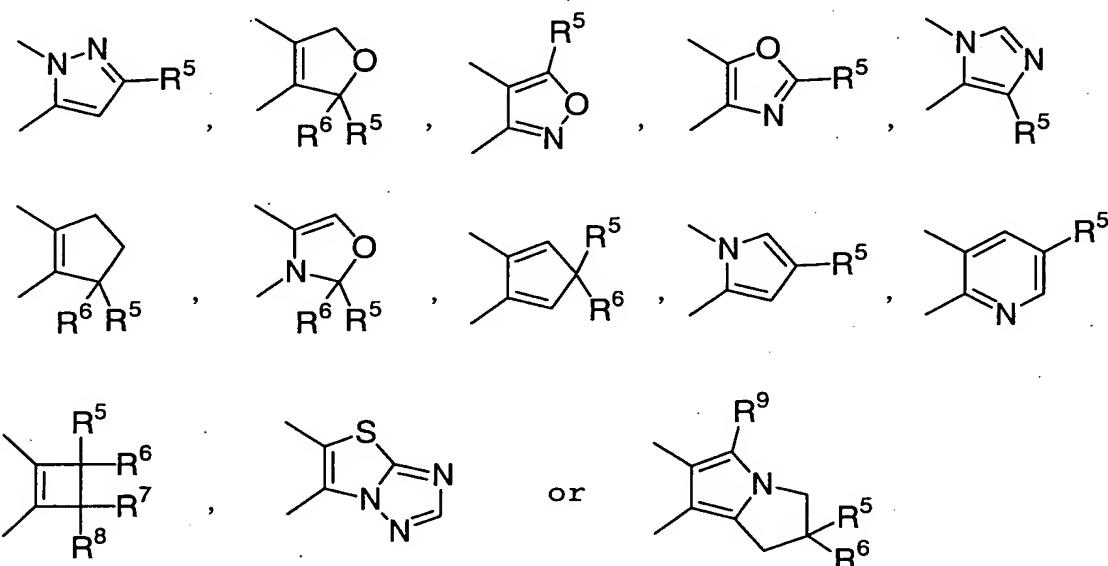
The active ingredient compounds of the present invention or pharmaceutically acceptable salts thereof have an excellent large conductance calcium-activated K channel opening activity, so that it is used for the prophylactic, relief and/or treatment of hypertension, asthma, premature birth, irritable bowel syndrome, chronic heart failure, angina, cardiac infarction, cerebral infarction, subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm, cerebral hypoxia, peripheral blood vessel disorder, anxiety, male-pattern baldness, erectile dysfunction, diabetes, diabetic peripheral nerve disorder, other diabetic complication, sterility, urolithiasis and pain accompanied thereby, pollakiuria, urinary incontinence, nocturnal enuresis, and the like. Also, the active ingredient compounds of the present invention or pharmaceutically acceptable salts thereof have a low toxicity, so that it has high safety as a medicine.

## CLAIMS

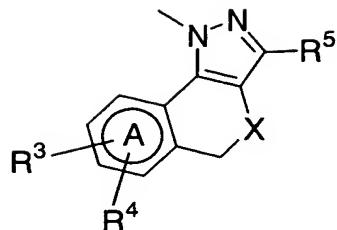
**【Claim 1】 A large conductance calcium-activated K channel opener comprising a compound of the formula (I):**



[wherein R<sup>1</sup> is a halogen, aminosulfonyl, an alkylsulfonyl or an alkanoylamino-sulfonyl; R<sup>2</sup> is hydrogen or a halogen; R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> may be the same or different from each other and each is hydrogen, a halogen, an alkyl or an alkoxy; Ring A is benzene, pyridine or a cycloalkane, and Ring Q is



(where R<sup>5</sup> is a halogen, an alkyl or a haloalkyl; R<sup>6</sup> is hydrogen or an alkyl; or R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> may be combined to each other to form oxo; R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are hydrogen or may be combined to each other to form oxo; and R<sup>9</sup> is a carboxyalkyl.)  
or Ring Q and Ring A may be combined to each other to form a fused ring of the formula:



(where X is sulfur atom or oxygen atom, and R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> have the same meanings as defined above.)]

or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

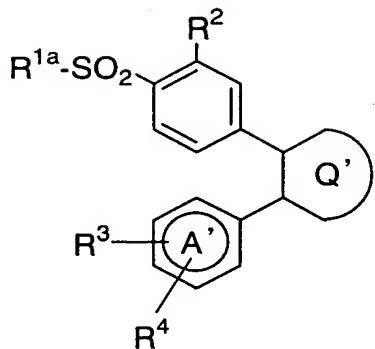
**【Claim 2】** The large conductance calcium-activated K channel opener according to claim 1, wherein the opener contains a compound selected from the group consisting of

- (1) celecoxib,
- (2) rofecoxib,
- (3) parecoxib,
- (4) vardecoxib,
- (5) tilmacoxib,
- (6) 4-(4-chloro-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)imidazol-1-yl)benzenesulfonamide,
- (7) 2-(3,5-difluorophenyl)-3-((4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one,
- (8) 1-fluoro-4-(2-(4-methylsulfonylphenyl)-1-cyclopenten-1-yl)benzene,
- (9) 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide,
- (10) 4-(2-methyl-4-phenyloxazol-5-yl)benzenesulfonamide,
- (11) 4-(2-oxo-3-phenyl-2,3-dihydroxazol-4-yl)benzenesulfonamide,
- (12) 1-(3,3-dimethyl-5-(4-methylsulfonylphenyl)cyclopenta-1,4-diene-1-yl)-4-fluorobenzene,
- (13) 4-(2-(4-methoxyphenyl)-4-methylpyrrol-1-yl)benzenesulfonamide,
- (14) etoricoxib,
- (15) 4,4-dimethyl-2-phenyl-3-(4-methylsulfonylphenyl)cyclobutanone,
- (16) 5-(4-methylsulfonylphenyl)-6-phenyl[1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole,
- (17) 4-(6-fluoro-7-methoxy-3-trifluoromethylisothiochromeno[4,3-c]pyrazol-1(5H)-yl)benzenesulfonamide, and
- (18) licofelone

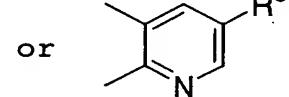
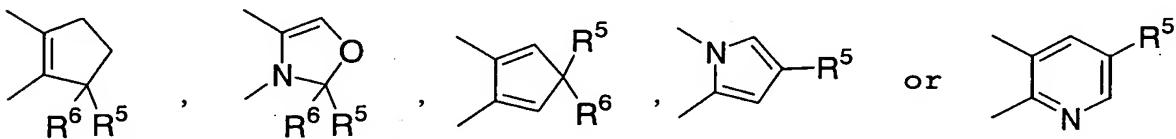
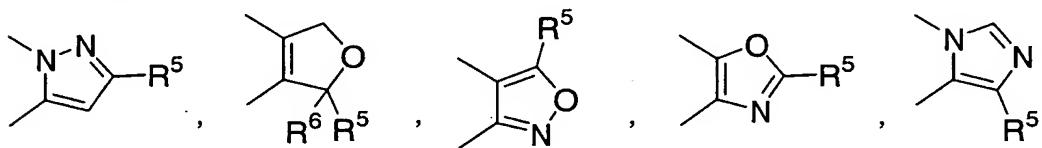
or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

**【Claim 3】** The large conductance calcium-activated K channel opener according to Claim 1, wherein the opener contains a compound of the formula

(II):



[wherein  $R^{1a}$  is amino, an alkyl or an alkanoylamino;  $R^2$  is hydrogen or a halogen;  $R^3$  and  $R^4$  may be the same or different from each other and each is hydrogen, a halogen, an alkyl or an alkoxy; Ring A' is benzene or a cycloalkane, and Ring Q' is



(where  $R^5$  is a halogen, an alkyl or a haloalkyl;  $R^6$  is hydrogen or an alkyl; or  $R^5$  and  $R^6$  may be combined to each other to form oxo.).]

or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

**【Claim 4】** The large conductance calcium-activated K channel opener according to claim 1 or 3, wherein the opener contains a compound selected from the group consisting of

- (1) celecoxib,
- (2) rofecoxib,
- (3) parecoxib,
- (4) vardecoxitib,
- (5) tilmacoxib,
- (6) 4-(4-chloro-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)imidazol-1-yl)benzenesulfonamide,
- (7) 2-(3,5-difluorophenyl)-3-((4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one,
- (8) 1-fluoro-4-(2-(4-methylsulfonylphenyl)-1-cyclopenten-1-yl)benzene,
- (9) 4-(5-(4-chlorophenyl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-1-

- yl)benzenesulfonamide,  
(10) 4-(2-methyl-4-phenyloxazol-5-yl)benzenesulfonamide,  
(11) 4-(2-oxo-3-phenyl-2,3-dihydroxazol-4-yl)benzenesulfonamide,  
(12) 1-(3,3-dimethyl-5-(4-methylsulfonylphenyl)cyclopenta-1,4-diene-1-yl)-4-fluorobenzene,  
(13) 4-(2-(4-methoxyphenyl)-4-methylpyrrol-1-yl)benzenesulfonamide, and  
(14) etoricoxib

or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

**【Claim 5】** The large conductance calcium-activated K channel opener according to claim 1 or 3, wherein the opener contains a compound selected from the group consisting of

- (1) celecoxib and (2) rofecoxib

or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

**【Claim 6】** A large conductance calcium-activated K channel opener according to any one of claim 1 to 5, wherein the opener is an agent for the prophylaxis or treatment of pollakiuria or urinary incontinence.

0283-0177P  
Ri Kako KONO et al.  
10/665,528  
Birch, Stewart, Kalasch  
& Birch LLP

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日      2003年  3月14日  
Date of Application:

出願番号      特願2003-070298  
Application Number:

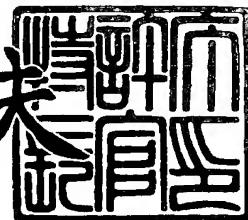
[ST. 10/C] :      [JP2003-070298]

出願人      田辺製薬株式会社  
Applicant(s):

2003年10月 1日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3080640



【書類名】 特許願

【整理番号】 A00-4870

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/18

A61K 31/34

A61K 31/415

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県さいたま市桜木町4丁目180番1 藤和シティ  
コーポ401

【氏名】 河野 理夏子

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県戸田市川岸2丁目3-8 田辺製薬株式会社戸田  
寮415号室

【氏名】 鴻海 俊太郎

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県さいたま市東大宮4丁目12-5-801

【氏名】 相原 肇

【発明者】

【住所又は居所】 東京都台東区東上野2丁目2-7

【氏名】 保坂 俊弘

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県戸田市川岸2丁目3-8 田辺製薬株式会社戸田  
寮101号室

【氏名】 柏木 俊彦

【特許出願人】

【識別番号】 000002956

【氏名又は名称】 田辺製薬株式会社

**【代理人】**

【識別番号】 100115473

**【弁理士】**

【氏名又は名称】 石津 義則

【電話番号】 06-6300-2722

**【先の出願に基づく優先権主張】**

【出願番号】 特願2002-272662

【出願日】 平成14年 9月19日

**【手数料の表示】**

【予納台帳番号】 016322

【納付金額】 21,000円

**【提出物件の目録】**

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0203318

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬

【特許請求の範囲】

- 【請求項 1】 (1) セレコキシブ、  
(2) ロフェコキシブ、  
(3) バルデコキシブ、  
(4) パレコキシブ、  
(5) チルマコキシブ、  
(6) 4-(4-クロロ-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)イミダゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド、  
(7) 2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-((4-メチルスルホニル)フェニル)-2-シクロペンテン-1-オン、  
(8) 1-フルオロ-4-(2-(4-メチルスルホニル)フェニル)-1-シクロペンテン-1-イル)ベンゼン、  
(9) 4-(5-(4-クロロフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド、  
(10) 4-(2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド、  
(11) 4-(2-オキソ-3-フェニル-2,3-ジヒドロオキサゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド、  
(12) 1-(3,3-ジメチル-5-(4-メチルスルホニル)フェニル)シクロペンタ-1,4-ジエン-1-イル)-4-フルオロベンゼン、  
(13) 4-(2-(4-メトキシフェニル)-4-メチルピロール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド、  
(14) エトロコキシブ、  
(15) 4,4-ジメチル-2-フェニル-3-(4-メチルスルホニル)フェニル)シクロブタノン、  
(16) 5-(4-メチルスルホニル)フェニル-6-フェニル [1,3] チアゾロ [3,2-b] [1,2,4] トリアゾール、

(17) 4-(6-フルオロ-7-メトキシ-3-トリフルオロメチルイソチオクロメノ[4,3-c]ピラゾール-1(5H)-イル)ベンゼンスルホンアミド、および

(18) リコフェロン

から選ばれる化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

- 【請求項2】 (1) セレコキシブ、  
 (2) ロフェコキシブ、  
 (3) バルデコキシブ、  
 (4) パレコキシブ、  
 (5) チルマコキシブ、  
 (6) 4-(4-クロロ-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)イミダゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド、  
 (7) 2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-((4-メチルスルホニル)フェニル)-2-シクロペンテン-1-オン、  
 (8) 1-フルオロ-4-(2-(4-メチルスルホニル)フェニル)-1-シクロペンテン-1-イル)ベンゼン、  
 (9) 4-(5-(4-クロロフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド、  
 (10) 4-(2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド、  
 (11) 4-(2-オキソ-3-フェニル-2,3-ジヒドロオキサゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド、  
 (12) 1-(3,3-ジメチル-5-(4-メチルスルホニル)フェニル)シクロペンタ-1,4-ジエン-1-イル)-4-フルオロベンゼン、  
 (13) 4-(2-(4-メトキシフェニル)-4-メチルピロール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド、および  
 (14) エトリコキシブ

から選ばれる化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する請

求項1に記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

【請求項3】 (1) セレコキシブ、(2) ロフェコキシブ、(3) バルデコキシブおよび(10) 4-(2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

から選ばれる化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する請求項1または2に記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

【請求項4】 頻尿または尿失禁の予防または治療剤である請求項1～3のいずれかに記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

##### 【発明の属する技術分野】

本発明は、頻尿、尿失禁、脳梗塞、クモ膜下出血等の疾患の治療に有用な高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬に関する。

##### 【0002】

##### 【従来の技術】

カリウムチャネルを含むイオンチャネルはすべての哺乳類細胞に認められ、それらはさまざまな生理学的プロセスおよび正常な細胞のホメオスタシス（恒常性）の調節に関わるものである。カリウムチャネルは一般に細胞の静止膜電位を制御し、またカリウムイオンの外向きの流れが細胞の脱分極後の原形質膜を再分極させる。

カリウムチャネルのサブタイプには多くのものがある。生理学的見地からは、maxi-Kチャネルは重要なサブタイプの1つであり、これは高コンダクタンス型カルシウム感受性カリウムチャネル（BKチャネル）と規定され、神経組織および平滑筋中に存在する。細胞内カルシウム濃度および膜電位がこれら高コンダクタンス型カルシウム感受性カリウムチャネルを制御する。例えば、高コンダクタンス型カルシウム感受性カリウムチャネルは、細胞内カルシウム濃度の増加または膜の脱分極（電位の変化）によって、カリウムイオンの外向きの流出を可能にするように開放され、膜の脱分極及びそれに伴う細胞内カルシウム濃度上昇

に対して抑制的に作用する。細胞内カルシウム濃度の上昇は、神経伝達物質の放出、平滑筋の収縮、ある種の細胞型の増殖等のプロセスに必要とされる。従って、max i-Kチャネルを開口させる作用を有する薬物によって、神経細胞の興奮性を減弱させたり、神経末端からの伝達物質の放出を抑制したり、平滑筋の収縮を抑制する結果、脳梗塞、クモ膜下出血、頻尿・尿失禁等の疾患の治療が期待される。

### 【0003】

高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬としては、例えば、ピロール誘導体（例えば、特許文献1参照。）、フラン誘導体（例えば、特許文献2参照。）、窒素原子がフェニル基又はベンジル基で置換されている含窒素5員環誘導体（例えば、特許文献3参照。）、ジフェニルトリアゾール誘導体（例えば、非特許文献1参照。）等、種々報告されている。

また、セレコキシブ(Celecoxib)、ロフェコキシブ(Rofecoxib)等のシクロオキシゲナーゼ2阻害剤は慢性関節リウマチなどの炎症関連疾患の治療剤として用いられているが、これら化合物の高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬としての用途は何ら報告されていない（例えば、特許文献4、特許文献5参照。）。

### 【0004】

#### 【特許文献1】

国際公開第96/40634号パンフレット

#### 【特許文献2】

特開2000-351773号公報

#### 【特許文献3】

国際公開第98/04135号パンフレット

#### 【特許文献4】

特表平9-506350号公報

#### 【特許文献5】

特表平9-500372号公報

#### 【非特許文献1】

ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry) 、2002年、第45巻、p.2942-2952

### 【0005】

#### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口作用を有し、頻尿、尿失禁、脳梗塞、クモ膜下出血等の疾患の治療に有用な化合物を提供することにある。

### 【0006】

#### 【課題を解決するための手段】

前記課題を解決するために本発明者等は鋭意研究の結果、シクロオキシゲナーゼ2阻害剤として公知の特定の化合物が、優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口作用を有することを見出し、本発明を完成した。

### 【0007】

すなわち、本発明は、

1. 化合物（1）：セレコキシブ、

化合物（2）：ロフェコキシブ、

化合物（3）：バルデコキシブ、

化合物（4）：パレコキシブ、

化合物（5）：チルマコキシブ、

化合物（6）：4-(4-クロロ-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)イミダゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド、

化合物（7）：2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-((4-メチルスルホニル)フェニル)-2-シクロペンテン-1-オン、

化合物（8）：1-フルオロ-4-(2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1-シクロペンテン-1-イル)ベンゼン、

化合物（9）：4-(5-(4-クロロフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド、

化合物（10）：4-(2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド、

化合物（11）：4-(2-オキソ-3-フェニル-2, 3-ジヒドロオキサゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド、

化合物（12）：1-(3, 3-ジメチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル)シクロヘンタ-1, 4-ジエン-1-イル)-4-フルオロベンゼン、

化合物（13）：4-(2-(4-メトキシフェニル)-4-メチルピロール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド、

化合物（14）：エトリコキシブ、

化合物（15）：4, 4-ジメチル-2-フェニル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)シクロブタノン、

化合物（16）：5-(4-メチルスルホニルフェニル)-6-フェニル[1, 3]チアゾロ[3, 2-b][1, 2, 4]トリアゾール、

化合物（17）：4-(6-フルオロ-7-メトキシ-3-トリフルオロメチルイソチオクロメノ[4, 3-c]ピラゾール-1(5H)-イル)ベンゼンスルホンアミド、および

化合物（18）：リコフェロン

から選ばれる化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬、

2. 化合物（1）～（14）から選ばれる化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する前記1に記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬、

3. 化合物（1）～（3）および（10）から選ばれる化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する前記1または2に記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬、および

4. 頻尿または尿失禁の予防または治療剤である前記1～3のいずれかに記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬に関する。

### 【0008】

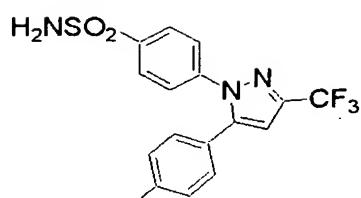
#### 【発明の実施の形態】

本発明の有効成分化合物は、4～6員環を有し、かつ、その隣接する位置で2つの6員環が置換した点に構造的な共通の特徴を有し、この構造的な特徴によつ

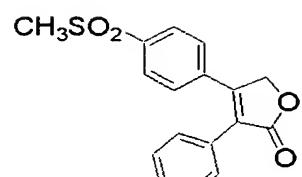
て優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口作用を有する。

すなわち、本発明の有効成分化合物（1）～（18）の構造式は、下記の通りである。

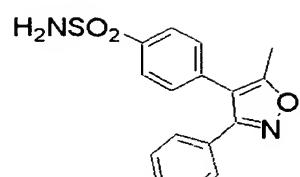
【0009】



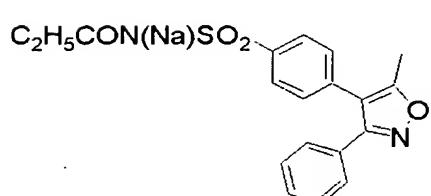
(1)



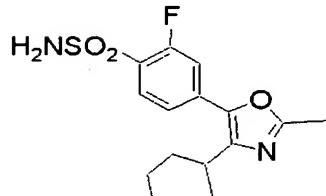
(2)



(3)



(4)



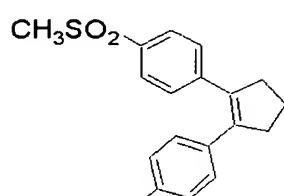
(5)



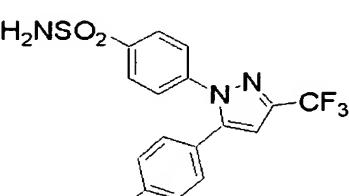
(6)



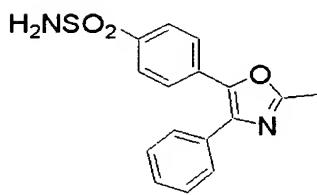
(7)



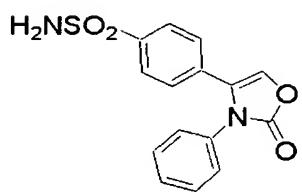
(8)



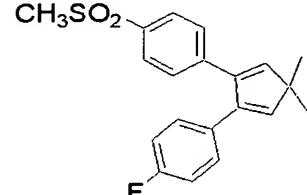
(9)



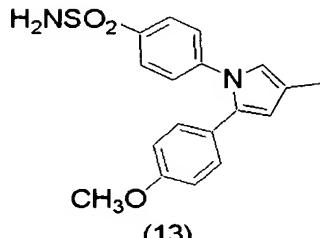
(10)



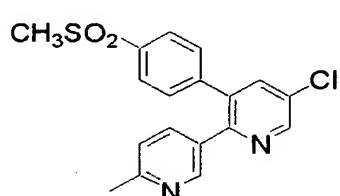
(11)



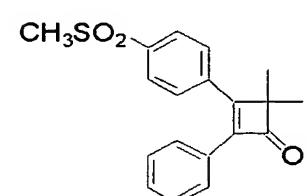
(12)



(13)



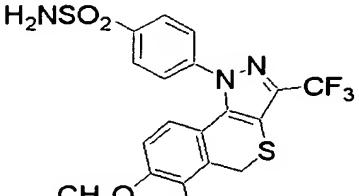
(14)



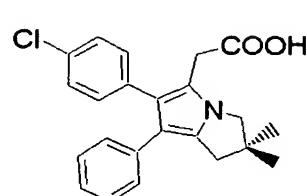
(15)



(16)



(17)



(18)

**【0010】**

本発明の有効成分化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、塩酸塩、硫酸塩等の無機酸との塩等が挙げられる。

**【0011】**

本発明の有効成分化合物は公知化合物であり、これら公知化合物は、それぞれ以下の公報に記載の製造方法に準じて製造することができる。

化合物（1）：国際公開第95/15316号パンフレット（対応特許：特表平9-506350号公報）、

化合物（2）：国際公開第95/00501号パンフレット（対応特許：特表平9-500372号公報）、

化合物（3）：国際公開第96/25405号パンフレット（対応特許：特表平11-503722号公報）、

化合物（4）国際公開第97/38986号パンフレット（対応特許：特表2000-509029号公報）、

化合物（5）：国際公開第96/19463号パンフレット（対応特許：特開平9-52882号公報）、

化合物（6）：国際公開第00/23426号パンフレット（対応特許：特表2002-527508号公報）、

化合物（7）：欧州特許出願公開第863134号明細書（対応特許：特開平10-251220号公報）、

化合物（8）：国際公開第95/11883号パンフレット（対応特許：特表平9-504288号公報）、

化合物（9）：国際公開第95/15316号パンフレット（対応特許：特表平9-506350号公報）、

化合物（10）：国際公開第97/29776号パンフレット（対応特許：特表2000-504723号公報）、

化合物（11）：国際公開第99/14205号パンフレット（対応特許：特表2001-516750号公報）、

化合物（12）：国際公開第95/30656号パンフレット

化合物（13）：欧州特許出願公開第799823号明細書

化合物（14）および化合物（16）：国際公開第98/03484号パンフレット（対応特許：特表平11-514008号公報）

化合物（15）：国際公開第97/36863号パンフレット（対応特許：特表2000-510444号公報）

化合物（17）：国際公開第96/09304号パンフレット

化合物（18）：国際公開第96/41626号パンフレット（対応特許：特表平11-507670号公報）

### 【0012】

本発明の有効成分化合物は、経口的にも非経口的にも投与することができ、薬理的に許容し得る担体又は希釈剤と共に、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。

かかる経口投与製剤のための医薬担体としては、例えば、結合剤（シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドン等）、賦形剤（乳糖、砂糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン等）、潤滑剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等）、崩壊剤（バレイショデンプン等）および湿潤剤（ラウリル無水硫酸ナトリウム等）等の慣用のものを挙げることができる。

一方、非経口投与する場合には、例えば、注射用蒸留水、生理的食塩水、ブドウ糖水溶液等を用いて注射剤や点滴剤として、あるいは坐剤等とすることができる。

### 【0013】

本発明の有効成分化合物の投与量は、投与方法、患者の年令、体重、状態或いは疾患の種類・程度によっても異なるが、通常、1日当たり約0.01～50mg/kg、とりわけ約0.1～30mg/kg程度とするのが好ましい。

本発明の有効成分化合物は、優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口作用を有し、細胞の膜電気ポテンシャルを過分極させるので、例えば高血圧、喘息、早産、過敏性腸症候群、慢性心不全、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞

、クモ膜下出血、脳血管スpasム、大脳低酸素症、末梢血管障害、不安、雄性禿頭症、勃起不全、糖尿病、糖尿病性末梢神経障害、その他の糖尿病性合併症、不妊症、尿路結石とそれに伴う疼痛、頻尿、尿失禁、夜尿症等の予防、軽減または治療薬として有用である。特に、本発明の有効成分化合物は、頻尿、尿失禁の予防または治療薬として有用である。

#### 【0014】

##### 【実施例】

以下に、実験例をあげて本発明の高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

##### 実験例 1

###### 〔ウサギ摘出膀胱標本における弛緩作用〕

ウサギ（体重2.0kg～3.5kg）から摘出した膀胱を直ちに氷冷したクレブス栄養液(118mM NaCl、4.7mM KCl、2.55mM CaCl<sub>2</sub>、1.18mM MgSO<sub>4</sub>、1.18mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、24.88mM NaHCO<sub>3</sub>及び11.1mM グルコースを含有する)に浸漬し、周囲の結合組織を除去した。膀胱は内腔の膜状組織を除いた後、尿路に対して縦走する方向に幅3～4mmに切断し、縦走筋方向に全長約5mmの条片とした。

オルガンバスに、37℃に加温した95%O<sub>2</sub>-5%C<sub>02</sub>の混合ガスを十分に通気したクレブス栄養液を満たし、標本の上下端に綿糸を結び付け、一方をオルガンバス下端に、もう一方をストレインゲージトランスデューサーに固定した。等尺性に標本から発生する張力を測定し、ペンレコーダー上に連続的に記録した。標本は静止張力が2.0gとなるように伸長した。静止張力が安定した時点で、オルガンバス内にカリウムイオンの濃度が30mMとなるようにKCl溶液を添加し、標本を収縮させた。

安定した収縮を示した標本に、被検薬物は公比10で累積的にオルガンバスに添加し、用量-反応曲線を得た。薬物の添加開始直前の発生張力を0%弛緩、累積添加終了後、栄養液中に10<sup>-4</sup>Mババベリンを添加した際の発生張力を100%弛緩として、薬物添加によるそれぞれの標本の弛緩率を百分率で示し、被験薬の作用は弛緩率50%となる用量（IC<sub>50</sub>）（μM）として表1に示した。

## 【表1】

表 1

試験化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
化合物（1）	9. 24
化合物（3）	1. 53

## 【0015】

## 実験例2

## 〔ウレタン麻酔ラットのSP誘発律動性収縮に対する作用〕

実験には、体重200-300gのSD系雌性ラット（9-12週齢）を使用した。ウレタン麻酔後（1.2g/kg、皮下投与）、自発呼吸下にて両輸尿管および外尿道口より膀胱内にカニューレを挿入した。他端は三方活栓を介して圧トランスデューサーおよびインフュージョンポンプに連結した。さらに頸部から血圧測定用カニューレを左頸動脈に挿入した。薬液の静脈内投与用に左大腿静脈に、さらにSubstance Pの持続注入用に右大腿静脈にそれぞれカニューレを挿入した。血圧、心拍数および膀胱内圧が安定した後、膀胱用カニューレを介して約0.6mlの生理食塩水を負荷した。約10分後に微量注入器を用いてSubstance Pの静脈内への持続注入（0.33μg/kg/min）を開始した。必要に応じて膀胱内の生理食塩水の量を増減して安定した律動性収縮を誘導した。膀胱内圧、血圧、心拍数の変化は連続的にレコーダーに記録した。一定の収縮の発現が約15分程度持続することを確認した後、0.5%Tween80水溶液に懸濁させた試験化合物を静脈内投与用カニューレを介して投与した。評価項目は律動性膀胱収縮の抑制時間及び膀胱収縮力とし、試験化合物投与後35分まで観察した。

その結果、本発明の有効成分化合物は膀胱収縮力には影響せずに律動性膀胱収縮の発現を抑制した。また薬物0.25mg投与時の律動性収縮の発現頻度を100%抑制した時間（分）を表2に示した。

## 【表2】

表 2

試験化合物	時間（分）
化合物（1）	11
化合物（3）	16.7

また高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネルの特異的阻害剤であるイペリオトキシン（0.15mg/kg、静脈投与）の前投与により、本発明の有効成分化合物の律動性膀胱収縮発現抑制作用は減弱した。よって本発明の有効成分化合物は、高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口作用を介した頻尿、尿失禁等の予防・治療薬として有用であることが示された。

### 【0016】

#### 【発明の効果】

本発明の有効成分化合物は、優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口作用を有することから、高血圧、喘息、早産、過敏性腸症候群、慢性心不全、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、クモ膜下出血、脳血管スpasム、大脳低酸素症、末梢血管障害、不安、雄性禿頭症、勃起不全、糖尿病、糖尿病性末梢神経障害、その他の糖尿病性合併症、不妊症、尿路結石とそれに伴う疼痛、頻尿、尿失禁、夜尿症等の予防、軽減または治療薬として有用である。また、本発明の有効成分化合物は、毒性も低く、医薬として高い安全性を有する。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 頻尿、尿失禁等の疾患の治療に有用な高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬を提供する。

【解決手段】 4-(5-(4-メチルフェニル)-3-トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド等の化合物を有効成分として含有する高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

【選択図】 なし

**認定・付加情報**

特許出願の番号	特願 2003-070298
受付番号	50300423498
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 3月19日

**<認定情報・付加情報>**

【提出日】	平成15年 3月14日
-------	-------------

次頁無

出証特 2003-3080640

特願 2003-070298

出願人履歴情報

識別番号 [000002956]

1. 変更年月日 1990年 9月20日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号  
氏 名 田辺製薬株式会社